

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz  
(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

ÜBER DIE WIRKUNG VON SYMPATHISCHER  
NERVENREIZUNG UND NORADRENALIN AUF  
DAS KANINCHENILEUM UND IHRE  
BEEINFLUSSUNG DURCH SYMPATHOLYTICA  
UND CHOLINESTERASEHEMMSTOFFE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

HASSO SCHOLZ  
aus Stettin

Mainz 1966



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554812\\_0058](https://archive.org/details/IA41554812_0058)





Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz  
(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

ÜBER DIE WIRKUNG VON SYMPATHISCHER  
NERVENREIZUNG UND NORADRENALIN AUF  
DAS KANINCHENILEUM UND IHRE  
BEEINFLUSSUNG DURCH SYMPATHOLYTICA  
UND CHOLINESTERASEHEMMSTOFFE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

HASSO SCHOLZ  
aus Stettin

Mainz 1966



|              |                         |
|--------------|-------------------------|
| Dekan:       | Prof. Dr. J. Borneff    |
| Referent:    | Prof. Dr. H. Lüllmann   |
| Korreferent: | Prof. Dr. G. Kuschinsky |

Tag der mündlichen Prüfung: 25. November 1966

## Inhaltsverzeichnis

|                                                             | Seite |
|-------------------------------------------------------------|-------|
| A. Einführung                                               | 1     |
| B. Versuchsanordnung                                        | 5     |
| C. Versuchsergebnisse                                       | 7     |
| I. Postganglionäre sympathische Reizung<br>und Noradrenalin | 7     |
| II. Scopolamin                                              | 8     |
| III. Physostigmin                                           | 10    |
| IV. Antiadrenerge Substanzen                                | 10    |
| 1) Dibenzylin                                               | 11    |
| a) Direkte Wirkung                                          | 11    |
| b) Beeinflussung der Wirkung<br>elektrischer Reizung        | 12    |
| c) Beeinflussung der Wirkung von<br>Noradrenalin            | 19    |
| 2) Regitin                                                  | 23    |
| 3) Piperoxan                                                | 25    |
| 4) Hydergin                                                 | 26    |
| 5) Ergotamin                                                | 26    |
| D. Besprechung der Ergebnisse                               | 29    |
| E. Zusammenfassung                                          | 38    |
| F. Literaturverzeichnis                                     | 40    |



## A. EINFÜHRUNG

Seit 1931 ist bekannt, daß bei Reizung sympathischer Nervenfasern nicht nur Noradrenalin, sondern auch Acetylcholin freiwerden kann: EULER und GADDUM (1931) konnten zeigen, daß Reizung des Halssympathicus beim Hund zu einer Freisetzung von Acetylcholin führt, das Vasodilatation in der Lippen- und Wangenschleimhaut verursachte. Nachdem DALE und FELDBERG (1934) nachgewiesen hatten, daß die sympathischen Nerven, welche die Schweißdrüsen versorgen, cholinerg sind, fanden BÜLBRING und BURN (1935) cholinerge Fasern in den sympathischen Nerven der Gefäße des Hundehinterbeines, BACQ und FRÉDÉRICQ (1935a) in den sympathischen Nerven der Nickhaut und SHERIF (1935) im Nervus hypogastricus, der den Uterus sympathisch innerviert. In den letzten Jahren, besonders auch, nachdem man nach Einführung des Reserpins den Einfluß der normalerweise Überwiegenden adrenergen Fasern ausschalten konnte, wurden in weiteren Fällen cholinerge Fasern in sympathischen Nerven gefunden. Sie kommen auch in der sympathischen Versorgung des Herzens (FOLKOW und Mitarbeiter 1948b; HUKOVIC 1959), der Milz (BURN und RAND 1960), der Gefäße der Muskulatur (FOLKOW und Mitarbeiter 1948a) und der Haut (BURN und RAND 1960), des Vas deferens (HUKOVIC 1961) sowie des Dün- und Dickdarms (GILLESPIE und MACKENNA 1959) vor.

Nach bisheriger Auffassung ist das bei der Reizung dieser in sympathischen Nerven verlaufenden cholinergen Fasern freiwerdende Acetylcholin ohne Einfluß auf die Noradrenalinfreisetzung aus den adrenergen Fasern. 1959 haben jedoch BURN und RAND eine neue Theorie der Noradrenalinfreisetzung entwickelt: Sie nehmen an, daß bei der Erregung des adrenergen, postganglionären Neurons der sympathischen Nerven primär Acetylcholin frei wird, das dann seinerseits den eigentlichen Überträgerstoff Noradrenalin freisetzt.

Für seine Hypothese führt BURN u.a. folgendes an: An einem sympathischen postganglionären Nerv-Muskelpräparat wie dem vom N.hypogastricus innervierten Vas deferens des Meerschweinchens, das sich bei elektrischer Reizung kontrahiert, wird die Kontraktionsamplitude bei Reizung mit einer festen Zahl von 200 Impulsen mit steigender Frequenz größer. Die wirksamste Frequenz liegt bei 20-40 Hz. Durch Scopolamin wird der Reizerfolg bei Frequenzen von 5-12 Hz abgeschwächt, bei 25-50 Hz jedoch nicht beeinflusst (BURN und WEETMAN 1963). Auch am Kaninchenileum und an der Nickhaut der Katze wird die Reizantwort bei niedrigen Frequenzen durch Scopolamin verändert (BURN, DROMEY und LARGE 1963). Bei der Reizung postganglionärer sympathischer Fasern wird also nur bei kleinen Frequenzen muscarinartig wirkendes Acetylcholin

frei, dessen Wirkung durch Scopolamin aufzuheben ist. Nach BURN muß aber die Konzentration freigesetzten Acetylcholins bei Reizung mit einer festen Zahl von Impulsen gerade bei hohen Frequenzen wegen der kürzeren Einwirkzeit der überall vorhandenen Cholinesterase größer sein als bei niedrigen. Da sich jedoch kein pharmakologischer Anhaltspunkt dafür ergibt, daß bei den hohen Reizfrequenzen direkt wirkendes Acetylcholin freigesetzt wird, andererseits die Effekte sympathischer Reizung mit 25-50 Hz am größten sind, schließen BURN und Mitarbeiter, daß bei hohen Frequenzen das gesamte Acetylcholin zum Freisetzen von Noradrenalin gebraucht wird. Der große Reizerfolg beruht auf einer hohen AcetylcholinKonzentration, die wiederum das Freiwerden von besonders viel Noradrenalin zur Folge hat.

BURN und WEETMAN (1963) sowie BURN, RAND und WIEN (1963) führten auch Versuche am Vas deferens des Meerschweinchens und an der Nickhaut der Katze mit Cholinesterasehemstoffen durch. Die Autoren konnten zeigen, daß Physostigmin oder Neostigmin in Gegenwart von Scopolamin oder Atropin die Wirkung sympathischer postganglionärer Reizung bei niedrigen, nicht aber bei hohen Frequenzen verstärken. Auch diese Befunde stützen nach BURN die dargestellte Hypothese. In Gegenwart von Scopolamin hat Acetylcholin keine direkte Wirkung auf die Muskelzelle. Als wirksamer

Überträgerstoff kommt also nur Noradrenalin in Frage. Die mit zunehmender Frequenz beobachtete Vergrößerung des Reizerfolges ist also die Folge einer erhöhten Noradrenalinkonzentration. Die dafür verantwortliche Erhöhung der Acetylcholinkonzentration ist dadurch bedingt, daß die Cholinesterase bei hohen Frequenzen weniger wirksam ist als bei niedrigen. Entsprechend können Cholinesterasehemmer bei niedrigen Reizfrequenzen besser wirken als bei hohen.

Auch mit Phenoxybenzamin (=Dibenzylin), das nach der Klassifizierung von AHLQUIST (1948) zu den Hemmstoffen der sympathischen -Rezeptoren gehört, fand BURN (1963) in einer Konzentration von  $2 \times 10^{-5}$  g/ml wie mit Physostigmin eine Verstärkung der Kontraktionen des Vas deferens, und zwar auch nur bei niedrigen Frequenzen. Es besteht also die Möglichkeit, daß auch diese Substanz eine Anticholinesterasewirkung hat. Diese Vermutung wurde von anderen Autoren (BOYD, CHANG und RAND 1960) auf andere Sympatholytica, wie z.B. Ergotamin und Piperoxan ausgedehnt.

Der vorliegenden Arbeit liegt die Frage zu Grunde, ob auch am Kaninchenileumpräparat nach FINKLEMAN (1930) Physostigmin und sympatholytisch wirkende Substanzen die Wirkung der postganglionären sympathischen Nervenreizung verstärken und ob sich hohe und niedrige Frequenzen verschieden beeinflussen lassen.

## B. VERSUCHSANORDNUNG

Kaninchen beiderlei Geschlechts, 1,5 bis 2,5 kg schwer, wurden durch Nackenschlag getötet und aus einer A.carotis entblutet. Das Abdomen wurde sofort eröffnet und Ileumstücke von 3-4 cm Länge mit Mesenterium und darin verlaufenden Gefäßen entnommen. Am Mesenterium oder an der Außenwand des Darmes haftender Darminhalt wurde durch mehrmaliges Abspülen mit Tyrodelösung entfernt.

Das untere Ende des Darmstückes wurde an einem Halter befestigt, das obere über einen Seidenfaden an einem Stirnschreiber (Belastung 2 g; Verhältnis 1:9), der die Darmkontraktionen isotonisch auf einer Rußtrommel registrierte. Das den Darm versorgende Gefäß mit den periarteriell verlaufenden postganglionären sympathischen Nervenfasern wurde durch die Öffnung einer ringförmigen bipolaren Reizelektrode gezogen und befestigt. In dieser Anordnung wurde das Präparat in einem 100 ml-Organbad in Tyrodelösung, die mit einem Gemisch aus 95% O<sub>2</sub> und 5% CO<sub>2</sub> durchströmt wurde, bei 32° C suspendiert. Die Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 8,0 ; KCl 0,2 ; CaCl<sub>2</sub> 0,2 ; MgCl<sub>2</sub> 0,1 ; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05 ; NaHCO<sub>3</sub> 1,0 ; Glucose 1,0 ; Aqua dest. ad 1000 ml.

Die periarteriellen sympathischen Nervenfasern wurden mit supramaximalen Rechteckimpulsen mit einer konstanten

Spannung von 10 Volt und einer Dauer von 1,2 msec gereizt. Die Zahl der Impulse war konstant und betrug in den meisten Fällen 500. Länge der Reizperiode und Frequenz waren je nach Fragestellung verschieden; Einzelheiten sind unter "Ergebnisse" angegeben.

Es wurden folgende Substanzen verwendet:

Noradrenalin (Arterenol Hoechst); Scopolamin=Hyoscin.HBr (Merck); Physostigmin=Eserin.salicylicum (Boehringer Ingelheim); Ergotamintartrat (Sandoz); Hydergin Sandoz (ein Präparat aus Dihydroergokryptin-, Dihydroergocornin- und Dihydroergocristinmethansulfonat); N-phenoxyisopropyl-N-benzyl- $\beta$ -chloräthylamin (Dibenzylin Smith, Kline and French); 2-(N-p-Tolyl-N-m-oxyphenyl-aminomethyl)-imidazolin (Regitin Ciba); Piperidylmethylbenzodioxan HCl (Piperoxan May and Baker).

Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf die Salze, bei Dibenzylin, Regitin und Noradrenalin auf die Base. Die Substanzen wurden in destilliertem Wasser gelöst, nur Dibenzylin in einer Mischung aus 9,8 ml destilliertem Wasser + 0,2 ml n/10 Salzsäure. Piperoxan wurde in Form einer 2%igen Originalampullenlösung verwendet, die mit destilliertem Wasser verdünnt wurde. Die Volumina der in das Organbad gegebenen Substanzlösungen machten nicht mehr als 1% der Badflüssigkeit aus.

## C. VERSUCHSERGEBNISSE

### I. Postganglionäre sympathische Reizung und Noradrenalin.

Die elektrische Reizung der periarteriell im Mesenterium verlaufenden sympathischen postganglionären Nerven verursachte durch Freisetzen von Noradrenalin eine Hemmung der spontanen rhythmischen Kontraktionen des Kani-chenileums, die mindestens 7 Stunden lang auslösbar war. Eine Verstärkung der Kontraktionen bei Reizung kam in keinem Fall vor. FINKLEMAN (1930) hatte manchmal eine solche Verstärkung zu Beginn eines Versuches beobachtet. Die Reizschwelle lag mit Frequenzen von 3 und 5 Hz bei 10 bis 15 Impulsen. Bei Reizung mit einer festen Zahl von 500 Impulsen, mit verschiedenen Frequenzen gegeben, nahm die Hemmung mit steigender Frequenz zu, erreichte bei 30 Hz ein Maximum und nahm meist bei 80 Hz wieder etwas ab (s. Kontrollen in Abb. 1). In der Mehrzahl der Fälle jedoch führten Reizperioden mit 500 Impulsen bei allen Frequenzen zu einer vollständigen Hemmung (s. Kontrollen in Abb. 3).

Noradrenalin reduzierte die Kontraktionsamplitude bei einer Einwirkzeit von 2 Minuten in Konzentrationen von  $1-5 \times 10^{-9}$  g/ml um 45 bis 90% (s. Kontrollen in Abb. 1, 5, 6, 7 und 10).  $5 \times 10^{-7}$  g/ml Noradrenalin verursachten

in allen Versuchen eine vollständige Kontraktionshemmung.

## II. Scopolamin

In den periarteriellen sympathischen Nerven des Kaninchenileums kommen nicht nur adrenerge, sondern auch cholinerge Fasern vor. Um die direkte Wirkung des bei der Reizung neben Noradrenalin freiwerdenden Acetylcholins auszuschalten, wurden die meisten Versuche in Gegenwart von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin durchgeführt. In der Regel wurden die Präparate von vornherein in scopolaminhaltiger Tyrodelösung aufgehängt. In einigen Versuchen wurde jedoch der Einfluß von Scopolamin ( $10^{-7}$  g/ml) selbst auf die kontraktionshemmende Wirkung der Sympathicusreizung und von Noradrenalin geprüft. Bei Reizung mit einer gleichbleibenden Zahl von 500 Impulsen wurde der Reizerfolg bei niedrigen Frequenzen von 3 und 5 Hz bei jedem von 5 Versuchen, bei höheren Frequenzen von 30 und 80 Hz bei 5 von 6 Versuchen verstärkt. Ein Beispiel zeigt Abbildung 1.

A

B



$\frac{5}{100}$     $\frac{3}{170}$     $\frac{30}{17}$     $\frac{5}{6}$     $\uparrow$  NA

$\frac{5}{100}$     $\frac{3}{170}$     $\frac{30}{17}$     $\frac{5}{6}$     $\uparrow$  NA

□  
1min

Abb. 1

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Einfluß von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin auf die hemmende Wirkung elektrischer Sympathicusreizung mit einer konstanten Zahl von 500 Impulsen bei verschiedener Frequenz und Reizdauer ( $\frac{\text{Hz}}{\text{sec}}$ ) und von  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin (Einwirkzeit 2 Minuten). A: Kontrollen B: 45 Minuten nach Zugabe von Scopolamin. Scopolamin verstärkt die Kontraktionshemmung bei allen Frequenzen und die Wirkung von Noradrenalin.

Im Gegensatz dazu fanden BURN, DROMEY und LARGE (1963), daß durch Scopolamin die Hemmung der Kontraktionen des Kaninchenileums bei Reizung mit einer festen Zahl von 500 und 1000 Impulsen nur bei Frequenzen von 3 und 5 Hz,

in der Regel jedoch nicht bei solchen mit 10 und mehr Hz verstärkt wurde.

Bei Reizung mit nur 15 bis 25 Impulsen (3 und 5 Hz je 5 sec) kam es in 6 von 9 Versuchen mit Scopolamin zu einer Verstärkung des Reizerfolges. Die Wirkung von Noradrenalin ( $5 \times 10^{-9}$  g/ml) wurde in 11 von 15 Versuchen verstärkt.

### III. Physostigmin

In Konzentrationen von  $10^{-7}$  und  $10^{-6}$  g/ml beeinflusste Physostigmin in Gegenwart von Scopolamin ( $10^{-7}$  g/ml) bei keiner Frequenz die Kontraktionshemmung des Ileums bei elektrischer Reizung mit 500 Impulsen (s. Tabelle 1). Vor allem kam es bei den niedrigen Reizfrequenzen von 3 und 5 Hz, die bei der vorliegenden Fragestellung besonders wichtig sind, nicht zu einer Verstärkung des Reizerfolges.

Ohne Scopolamin wurden mit Physostigmin nur 2 Versuche durchgeführt. Dabei verursachte Physostigmin ( $10^{-7}$  g/ml) unregelmäßige spastische Kontraktionen des Darmes. Die Wirkung der sympathischen Reizung wurde nicht verändert.

### IV. Antiadrenerge Substanzen

Es wurden Versuche mit den antiadrenergen Substanzen Dibenzylin, Hydergin, Ergotamin, Regitin und Piperoxan,

| $\frac{\text{Hz}}{\text{sec}}$    | $\frac{3}{170}$     | $\frac{5}{100}$    | $\frac{30}{17}$    | $\frac{80}{6}$     |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| A Kontrolle                       | 32,9 $\pm$ 7,9 (8)  | 15,8 $\pm$ 7,1 (8) | 0,4 $\pm$ 0,03 (8) | 0,8 $\pm$ 0,03 (8) |
| B Physostigmin<br>10 $^{-7}$ g/ml | 42,8 $\pm$ 10,8 (6) | 12,5 $\pm$ 5,8 (6) | 0,7 $\pm$ 0,05 (6) | 1 $\pm$ 0,05 (6)   |
| C Physostigmin<br>10 $^{-6}$ g/ml | 37,7 $\pm$ 11,8 (6) | 12,0 $\pm$ 5,4 (6) | 0,2 $\pm$ 0,02 (6) | 0,2 $\pm$ 0,02 (6) |

Tabelle 1

Die Wirkung von Physostigmin (Einwirkzeit 5 Minuten) auf die durch sympathische Reizung mit 500 Impulsen bei verschiedener Frequenz und Reizdauer ( $\frac{\text{Hz}}{\text{sec}}$ ) in Gegenwart von Scopolamin (10 $^{-7}$  g/ml) verursachte Kontraktionshemmung des Kaninchenileums. Die Zahlenwerte ( $\bar{x} \pm s_x$ ; in Klammern Anzahl der Versuche) stellen die Kontraktionsamplitude bei Reizung in % der Ausgangsamplitude dar.

meistens in Gegenwart von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin, durchgeführt. Zunächst wurde jede Substanz auf ihre direkte Wirkung auf die Kontraktionsamplitude des Darmes hin untersucht. Sodann wurde in verschiedenen Konzentrationen ihr Einfluß auf die durch elektrische Reizung mit einer festen Zahl von 500 Impulsen verursachte Kontraktionshemmung geprüft. Dabei wurde wieder mit Frequenzen von 3, 5, 30 und 80 Hz nacheinander gereizt. Der zeitliche Abstand zwischen dem Ende eines Reizes und dem Beginn des nächstfolgenden war konstant und betrug 5 Minuten. Die Wirkung der Sympatholytica auf den Reizerfolg wurde mit ihrem Einfluß auf die Wirkung von Noradrenalin verglichen. Die Zugabe von Noradrenalin erfolgte 5 Minuten nach Ende des letzten Reizes. Nach 2 Minuten Einwirkzeit wurde die Badflüssigkeit zweimal gewechselt.

#### 1) Dibenzylin

##### a) Direkte Wirkung

Die direkte Wirkung von Dibenzylin auf die rhythmischen Kontraktionen des Ileums war unregelmäßig. In Konzentrationen von  $3 \times 10^{-6}$  bis  $5 \times 10^{-5}$  bewirkte es, unabhängig von der jeweiligen Konzentration, in Gegenwart von Scopolamin in 23 von 46 Versuchen, ohne Scopolamin in 2 von 18 Versuchen eine Zunahme der Kontraktionsamplitude. In keinem Fall kam es zu einer Hemmung. Es läßt sich nicht sagen, warum es bei gleichen Versuchsbedingungen

in einigen Versuchen zu einer Kontraktionssteigerung kam, während bei anderen die Kontraktionsamplitude unbeeinflusst blieb.

b) Beeinflussung der Wirkung elektrischer Reizung

Bei Reizung mit 500 Impulsen mit verschiedener Frequenz beeinflusste Dibenzylin die Kontraktionshemmung in Konzentrationen von  $1 - 2 \times 10^{-7}$  g/ml nicht.

Von  $10^{-6}$  g/ml an kam es zu einer Verstärkung des Reizerfolges. Die Verstärkung trat in sämtlichen Versuchen, mit und ohne Scopolamin und sowohl bei hohen (30 und 80 Hz) als auch bei niedrigen Frequenzen (3 und 5 Hz) auf (s. Abb. 2 und 3). Zwar war die hemmungsverstärkende Wirkung von Dibenzylin bei der höchsten verwendeten Frequenz von 80 Hz manchmal etwas schwächer als bei den niedrigen Frequenzen. Es kam aber in keinem Versuch (20 mit Scopolamin; 7 ohne Scopolamin) mit  $1 - 5 \times 10^{-6}$  g/ml Dibenzylin (Einwirkzeit 15 Minuten) zu einer Abschwächung des Reizerfolges bei den hohen Frequenzen, wie es BURN und GIBBONS (1964) bei Reizung mit 500 und 1000 Impulsen bei Frequenzen von 50, 60 und 100 Hz mit und ohne Scopolamin ( $10^{-7}$  g/ml) unter vergleichbaren Bedingungen (Reizdauer 1 msec; Einwirkzeit 20 Minuten) mit  $3 \times 10^{-6}$  g/ml Dibenzylin beobachtet haben.

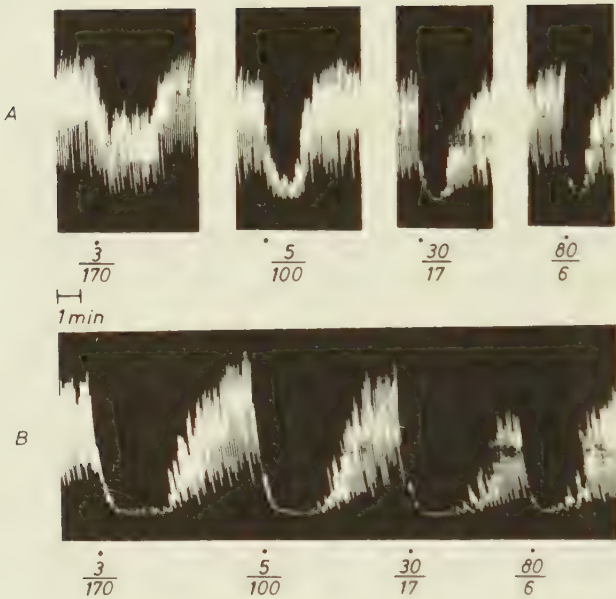


Abb. 2

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Einfluß von Dibenzylin auf die Wirkung elektrischer Reizung mit 500 Impulsen bei verschiedener Frequenz und Reizdauer ( $\frac{\text{Hz}}{\text{sec}}$ ) in Gegenwart von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin.

A: Kontrollen. Der Zeitabstand vom Ende einer Reizperiode bis zum Beginn der nächstfolgenden beträgt 5 Minuten.

B: 50 Minuten nach Zugabe von  $5 \times 10^{-6}$  g/ml Dibenzylin. Dibenzylin erhöht den Reizerfolg bei allen Frequenzen. Es verstärkt die Kontraktionshemmung während des Reizes und verzögert die Erholung nach Reizende.

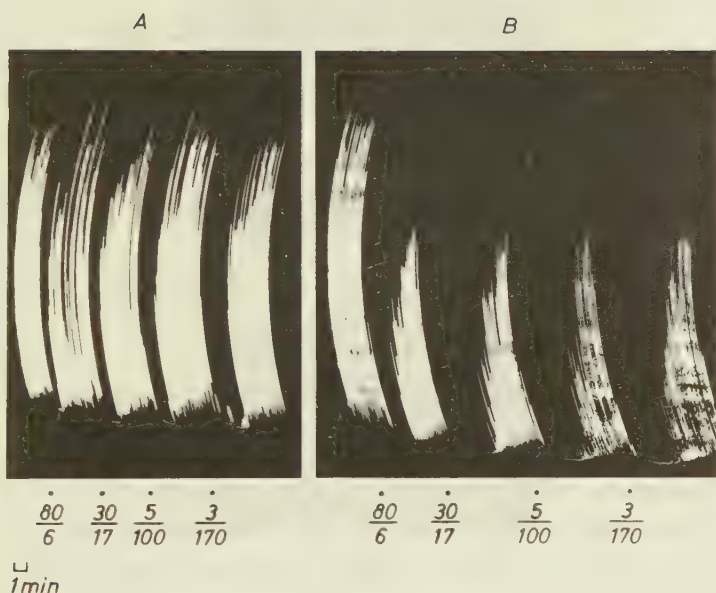


Abb. 3

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Reizung der periarteriellen sympathischen Nerven mit 500 Impulsen wie in Abb. 2, aber ohne Scopolamin.

A: Kontrollen. B: 15 Minuten nach Zugabe von  $5 \times 10^{-6}$  g/ml Dibenzylin. Dibenzylin verstärkt den Reizerfolg sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Frequenzen.

In höheren Konzentrationen von  $10^{-5}$  bis  $5 \times 10^{-4}$  g/ml verursachte Dibenzylin ebenfalls immer eine Verstärkung des Reizerfolges.

Bemerkenswert ist, daß nicht nur die Kontraktionshemmung während des Reizes nach Dibenzylin stärker wurde, sondern daß besonders auch die Erholungszeit, d.h. die Zeit vom Reizende bis zum Wiedererreichen der Kontraktionshöhe vor Reizbeginn verlängert war (s. Abb. 2). Mit Konzentrationen ab  $10^{-5}$  g/ml war diese Verlängerung so stark, daß es nach 2-3 Reizperioden mit je 500 Impulsen, ganz gleich, ob mit hohen oder niedrigen Frequenzen, überhaupt nicht mehr zu einer Erholung kam (s. Abb. 4).

In einigen Versuchen wurde mit einer nur sehr kleinen Zahl von 15 bis 25 Impulsen gereizt. Dabei trat die Verstärkung nach Dibenzylin nur auf, wenn der Badflüssigkeit vorher kein Scopolamin zugesetzt worden war (s. Abb. 5). Ohne Scopolamin verstärkte Dibenzylin den Reizerfolg von 44,3 auf 4,1% der Ausgangsamplitude (s. Tabelle 2). In Gegenwart von Scopolamin verstärkte Dibenzylin den Reizerfolg bei kleiner Impulszahl nicht, wie Abbildung 6 und zusammenfassend Tabelle 2 zeigen.

Die Verstärkung des Reizerfolges durch Dibenzylin, die bei Reizung mit kleinen Impulszahlen nur in Abwesenheit von Scopolamin zu beobachten ist, scheint auf einer scopolaminähnlichen, also parasympholytischen Wirkung von Dibenzylin zu beruhen. Dadurch

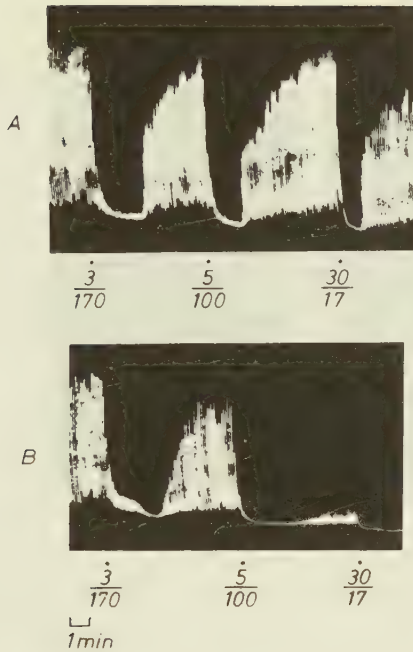


Abb. 4

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Reizung der periarteriellen sympathischen Nerven wie in Abb. 2 mit 500 Impulsen in Gegenwart von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin.  
A: Kontrollen. B: 5 Minuten nach Zugabe von  $5 \times 10^{-5}$  g/ml Dibenzyltin. Bei höheren Konzentrationen kommt es schon nach zwei Reizperioden kaum noch zu einer Erholung nach Reizende, nach Ende der dritten Reizung bleibt die Hemmung vollständig.

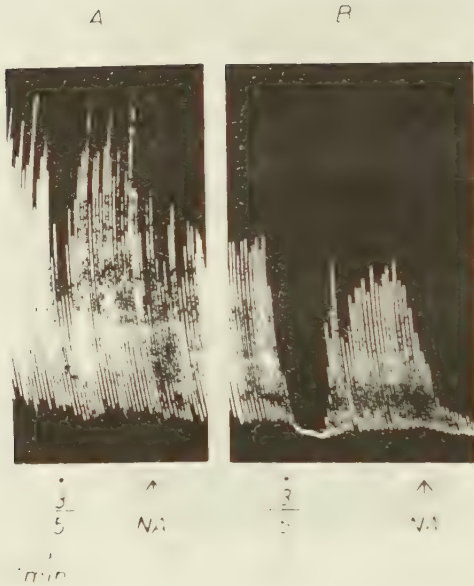


Abb. 5

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Wirkung von  $5 \times 10^{-5}$  g/ml Dibenzylin auf die Kontraktionshemmung durch periarterielle sympathische Reizung mit 15 Impulsen und mit  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin (Einwirkzeit 2 Minuten).

A: Kontrollen

B: 10 Minuten nach Zugabe von Dibenzylin. Die Wirkung elektrischer Reizung und die von Noradrenalin werden verstärkt.

|                 |                                    |                |      |
|-----------------|------------------------------------|----------------|------|
| ohne Scopolamin | Kontrollen                         | 44,3 $\pm$ 9,6 | (7)  |
|                 | 5 $\times 10^{-5}$ g/ml Dibenzylin | 4,1 $\pm$ 3,4  | (7)  |
| mit Scopolamin  | Kontrollen                         | 33,4 $\pm$ 6,7 | (15) |
|                 | 5 $\times 10^{-5}$ g/ml Dibenzylin | 29,8 $\pm$ 5,8 | (15) |

Tabelle 2

Die Wirkung von Dibenzylin (Einwirkzeit 15 Minuten) auf die durch periarterielle sympathische Reizung mit 15-25 Impulsen (3 und 5 Hz je 5 sec) verursachte Kontraktionshemmung des isolierten Kaninchenileums ohne und mit Scopolamin ( $10^{-7}$  g/ml). Die Werte (Mittelwert  $\pm$  mittlerer Fehler des Mittelwertes; in Klammern Anzahl der Versuche) stellen die Kontraktionsamplitude bei Reizung in % der Ausgangsamplitude dar.

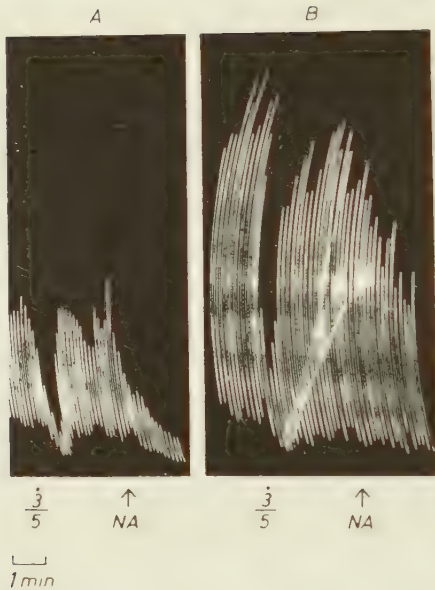


Abb. 6

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Wirkung von  $5 \times 10^{-5}$  g/ml Dibenzylin in Gegenwart von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin. Kontraktionshemmung durch periarterielle sympathische Reizung mit 15 Impulsen und mit  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin wie in Abb. 5.

A: Kontrollen

B: 10 Minuten nach Zugabe von Dibenzylin. Weder die Wirkung der elektrischen Reizung noch die von Noradrenalin werden durch Dibenzylin in Gegenwart von Scopolamin verstärkt. Die Noradrenalinwirkung wird sogar etwas abgeschwächt.

würde die Wirkung des bei der Reizung neben Noradrenalin freiwerdenden Acetylcholins, das am Darm im Gegensatz zu Noradrenalin eine Kontraktion bewirkt, ähnlich wie mit Scopolamin (vergl. die Ergebnisse unter II.) blockiert werden, so daß die Hemmung durch den allein noch wirksamen Überträgerstoff Noradrenalin stärker ausgeprägt wäre. Wenn man nun zunächst Dibenzylin und erst anschließend Scopolamin in die Badflüssigkeit gibt, kommt es mit Dibenzylin zu einer Verstärkung des Reizerfolges, die durch Scopolamin nicht aufgehoben wird (s. Abb. 7). Die Acetylcholinrezeptoren, welche Scopolamin im unbehandelten Präparat blockiert, sind offensichtlich schon durch das Dibenzylin besetzt. Umgekehrt verstärkt Dibenzylin, wenn es nach Scopolamin gegeben wird, den Reizerfolg nicht, weil Scopolamin die gemeinsamen Rezeptoren schon besetzt und dadurch die Kontraktionshemmung bei sympathischer Reizung selbst vergrößert hat. Ein Beispiel dieser Versuchsanordnung gibt die Abbildung 8.

#### c) Beeinflussung der Wirkung von Noradrenalin

Um zu prüfen, ob die Verstärkung des Reizerfolges nach Dibenzylin auf einer Mehrfreisetzung von Noradrenalin oder auf einer Verstärkung der Wirkung einmal freigesetzten Noradrenalins beruht, wurde unter-

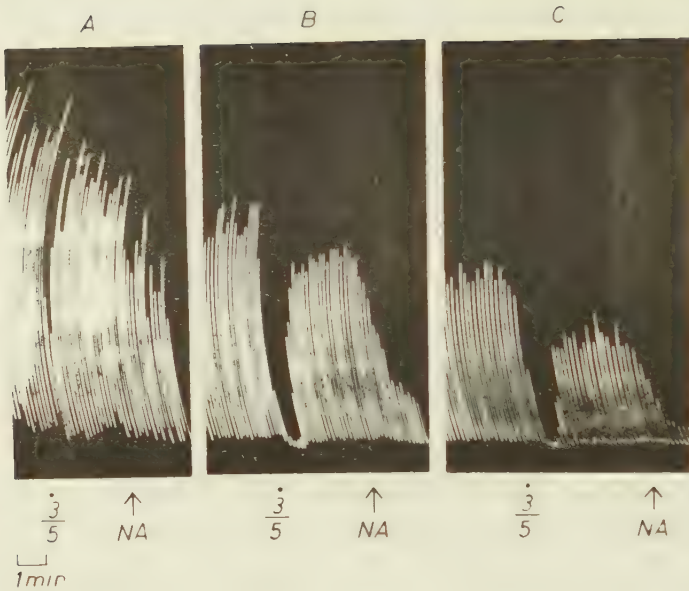


Abb. 7

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Kontraktionshemmung durch Reizung mit 15 Impulsen und durch  $2,5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin (Einwirkzeit 2 Minuten).  
A: Kontrollen. B: 10 Minuten nach Zugabe von  $5 \times 10^{-5}$  g/ml Dibenzylin. C: 10 Minuten nach zusätzlicher Zugabe von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin in Gegenwart von Dibenzylin. Dibenzylin verstärkt die Wirkung der elektrischen Reizung und die von Noradrenalin. Zusätzliche Gabe von Scopolamin hebt die Verstärkung nach Dibenzylin nicht auf.

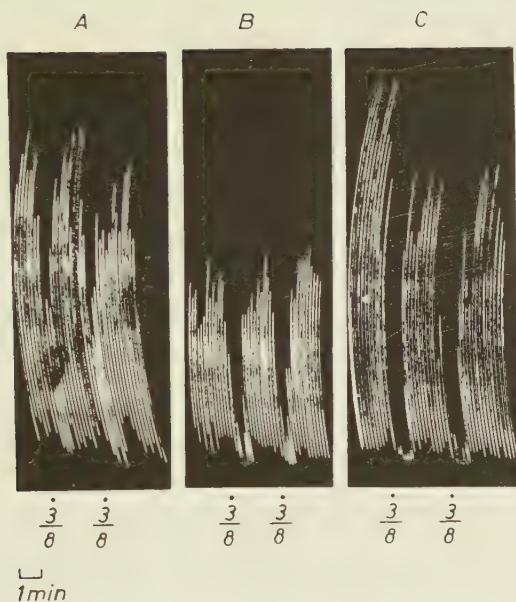


Abb. 8

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Reizung der periarteriellen Nerven mit 24 Impulsen.

A: Kontrollen

B: 30 Minuten nach Zugabe von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin.

C: 10 Minuten nach zusätzlicher Gabe von  $5 \times 10^{-5}$  g/ml Dibenzylin in Gegenwart von Scopolamin. Scopolamin verstärkt die kontraktionshemmende Wirkung sympathischer Reizung. Nachträgliche Zugabe von Dibenzylin hat keinen Einfluß.

sucht, ob auch die hemmende Wirkung von zugesetztem Noradrenalin durch Dibenzylin verstärkt wird. Ohne Scopolamin verstärkte Dibenzylin ( $5 \times 10^{-5}$  g/ml) die Wirkung von  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin in gleicher Weise wie die Wirkung der elektrischen Reizung mit 500 und 25 Impulsen, und zwar, wie Tabelle 3 zusammenfassend zeigt, von 44,8 auf 15,6% der Ausgangsamplitude (s. auch Abb. 5). In Gegenwart von Scopolamin trat wie bei der Reizung mit 25 Impulsen jedoch keine Verstärkung auf (s. Abb. 6). Mit Scopolamin kam es in 8 von 12 Versuchen sogar zu einer Abschwächung der Noradrenalinwirkung, wie es z.B. die Abbildung 6 zeigt. Bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse jedoch zeigte es sich, daß diese manchmal beobachtete Abschwächung nicht signifikant war (Tabelle 3).

Eine Verstärkung der Wirkung der elektrischen Reizung mit 25 Impulsen und der Wirkung von  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin ließ sich also in gleicher Weise durch vorherige Scopolamingabe verhindern. Da Dibenzylin jedoch bei Reizung mit der hohen Zahl von 500 Impulsen den Reizerfolg auch in Gegenwart von Scopolamin verstärkt hatte, wurde in einigen Versuchen mit Scopolamin zum Vergleich die Noradrenalinkonzentration auf  $5 \times 10^{-7}$  g/ml erhöht. In dieser Konzentration hemmte Noradrenalin

|                 |                                    |                |      |
|-----------------|------------------------------------|----------------|------|
| ohne Scopolamin | Kontrollen                         | 44,8 $\pm$ 6,4 | (8)  |
|                 | 5x10 <sup>-5</sup> g/ml Dibenzylin | 15,6 $\pm$ 3,4 | (8)  |
| mit Scopolamin  | Kontrollen                         | 30,6 $\pm$ 5,6 | (12) |
|                 | 5x10 <sup>-5</sup> g/ml Dibenzylin | 44,8 $\pm$ 9,7 | (12) |

Tabelle 3

Die Wirkung von Dibenzylin (Einwirkzeit 15 Minuten) auf die durch  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin (Einwirkzeit 2 Minuten) verursachte Kontraktionshemmung des isolierten Kaninchenileums ohne und mit Scopolamin ( $10^{-7}$  g/ml). Die Zahlenwerte ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ; in Klammern Anzahl der Versuche) stellen die Kontraktionsamplitude nach Noradrenalin in % der Ausgangsamplitude dar.

schon in allen Kontrollen die Ileumkontraktionen vollständig. Eine mögliche Verstärkung der Wirkung von Noradrenalin in dieser Konzentration wie bei der Reizung mit der hohen Impulszahl ließ sich also aus methodischen Gründen von vornherein nicht zeigen. Allerdings kam es auch in keinem von 10 Versuchen zu einer Abschwächung der Noradrenalinwirkung nach  $5 \times 10^{-5}$  g/ml Dibenzylin wie manchmal bei der kleineren Noradrenalinkonzentration. Die Hemmung durch Noradrenalin blieb auch nach Dibenzylin in allen Versuchen vollständig. Ein Beispiel für diese Versuchsanordnung gibt die Abbildung 9.

## 2) Regitin

Sämtliche Versuche mit Regitin sowie mit Piperoxan, Hydergin und Ergotamin wurden in Gegenwart von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin durchgeführt. In Tabelle 4 sind die Versuchsergebnisse mit etwa gleich wirksamen Konzentrationen dieser Substanzen zusammengefaßt, in denen sie eine deutliche Wirkung auf den Reizerfolg, aber noch keinen zu starken Einfluß auf die Kontraktionsamplitude hatten.

Regitin hatte eine deutliche Eigenwirkung auf die Amplitude der rhythmischen Kontraktionen des Kaninchenileums.  $2 \times 10^{-6}$  g/ml bewirkten eine Zunahme der Kontraktionsamplitude um durchschnittlich 55%,  $5 \times 10^{-6}$  g/ml

| H <sub>2</sub><br>sec                                  | $\frac{3}{170}$     | $\frac{5}{100}$     | $\frac{30}{17}$    | $\frac{80}{6}$      | Noradrenalin        |
|--------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| A Kontrolle                                            | 18,8 $\pm$ 4,9 (4)  | 8,5 $\pm$ 3 (8)     | 2,0 $\pm$ 1,2 (8)  | 3,4 $\pm$ 1,5 (8)   | 18,3 $\pm$ 6,6 (8)  |
| B Piperoxan<br>1-2x10 <sup>-5</sup> g/ml               | 42,5 $\pm$ 19,3 (2) | 25,4 $\pm$ 7,9 (11) | 7,2 $\pm$ 1,8 (11) | 50,2 $\pm$ 8,3 (11) | 42,4 $\pm$ 6,8 (11) |
| Verhältnis B/A                                         | 2,3                 | 3,1                 | 3,6                | 14,8                | 2,3                 |
| A Kontrolle                                            | 14,4 $\pm$ 5,3 (7)  | 8,9 $\pm$ 3,8 (7)   | 2,9 $\pm$ 2,2 (7)  | 3,2 $\pm$ 2,0 (9)   | 30,2 $\pm$ 7,7 (9)  |
| B Regitin<br>5x10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-5</sup> g/ml | 25,1 $\pm$ 9,3 (7)  | 15,6 $\pm$ 6,9 (7)  | 13,4 $\pm$ 5,6 (7) | 26,0 $\pm$ 6,5 (9)  | 47,7 $\pm$ 8,2 (9)  |
| Verhältnis B/A                                         | 1,7                 | 1,7                 | 4,6                | 8,1                 | 1,6                 |
| A Kontrolle                                            | 4,8 $\pm$ 2,6 (4)   | 2,3 $\pm$ 1,3 (4)   | 1,0 $\pm$ 0,5 (4)  | 1,0 $\pm$ 0,5 (4)   | 16,1 $\pm$ 4,5 (10) |
| B Hydergin<br>10 <sup>-5</sup> g/ml                    | 39,6 $\pm$ 5,7 (11) | 16,5 $\pm$ 2,5 (11) | 1,5 $\pm$ 0,4 (11) | 2,2 $\pm$ 0,5 (11)  | 43,3 $\pm$ 8,2 (10) |
| Verhältnis B/A                                         | 8,3                 | 7,2                 | 1,5                | 2,2                 | 2,7                 |
| A Kontrolle                                            | 11,0 $\pm$ 3,0 (8)  | 5,7 $\pm$ 2,1 (8)   | 1,0 $\pm$ 1,0 (7)  | 3,0 $\pm$ 2,4 (7)   | 13,0 $\pm$ 2,8 (6)  |
| B Ergotamin<br>10 <sup>-5</sup> g/ml                   | 30,3 $\pm$ 10,0 (6) | 12,5 $\pm$ 6,6 (6)  | 2,5 $\pm$ 1,8 (6)  | 7,4 $\pm$ 5,4 (6)   | 41,7 $\pm$ 12,6 (4) |
| Verhältnis B/A                                         | 2,8                 | 2,2                 | 2,5                | 2,5                 | 3,2                 |

Tabelle 4

Die Wirkung von Piperoxan, Regitin, Hydergin und Ergotamin (Einwirkzeit 15 Minuten) auf die durch sympathische Reizung mit 500 Impulsen bei verschiedenen Frequenz und Reizdauer ( $\frac{Hz}{sec}$ ) bzw. durch 5x10<sup>-5</sup> g/ml Noradrenalin in Gegenwart von 10<sup>-5</sup> g/ml scopolamin verursachte Kontraktionshemmung des Kaninchenileums. Die Zahlenwerte ( $\bar{x} \pm s$ ; in Klammern Anzahl der Versuche) unter A und B stellen die Kontraktionsamplitude bei Reizung bzw. nach Noradrenalin-Gabe in % der Ausgangsamplitude dar.



Abb. 9

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Einfluß von  $5 \times 10^{-5}$  g/ml Dibenzylin auf die Wirkung von  $5 \times 10^{-7}$  g/ml Noradrenalin (Einwirkzeit 1,5 Minuten) in Gegenwart von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin. Bei Wechsel der Badflüssigkeit.

Noradrenalin verursacht schon in der Kontrolle eine vollständige Kontraktionshemmung. Dibenzylin beeinflußt die Noradrenalinwirkung nicht.

um 68% und  $10^{-5}$  g/ml nur noch um 21%. Ab  $5 \times 10^{-5}$  g/ml wurde eine starke Hemmung beobachtet.

Der Einfluß von Regitin auf die Kontraktionshemmung durch elektrische Reizung und Noradrenalin wurde in Konzentrationen von  $2 \times 10^{-6}$  bis  $10^{-5}$  g/ml geprüft. Nach einer Einwirkzeit von mindestens 15 Minuten, die auch bei den Versuchen mit den folgenden Substanzen gewählt wurde, wurde sowohl der Reizerfolg als auch die Noradrenalinwirkung von  $2 \times 10^{-6}$  g/ml etwas, von  $5 \times 10^{-6}$  und  $10^{-5}$  g/ml deutlich abgeschwächt. Bei den hohen Reizfrequenzen war die Regitinwirkung besonders deutlich (s. Tabelle 4). Zu einem vollständigen Block kam es jedoch in keinem Fall.

### 3) Piperoxan

Auch Piperoxan hatte eine direkt erregende Wirkung auf die Kontraktionen des Kaninchenileums. Die Zunahme der Kontraktionsamplitude betrug bei einer Piperoxan-konzentration von  $2 \times 10^{-7}$  g/ml durchschnittlich 5%, bei  $2 \times 10^{-6}$  g/ml 16%, bei  $6 \times 10^{-6}$  g/ml 25% und bei  $2 \times 10^{-5}$  g/ml 51%.

In einer Konzentration von  $2 \times 10^{-7}$  g/ml schwächte Piperoxan den Reizerfolg bei einer Frequenz von 3 Hz leicht ab, während alle anderen Frequenzen und die Noradrenalinwirkung nicht beeinflusst wurden. Mit

steigender Konzentration wurde die Kontraktionshemmung auch bei den höheren Frequenzen und nach Noradrenalin geringer. Mit  $1 - 2 \times 10^{-5}$  g/ml war die Abschwächung bei Reizen mit 80 Hz besonders ausgeprägt (s. Tab. 4).

#### 4) Hydergin

Hydergin hatte in Konzentrationen von  $5 \times 10^{-8}$  bis  $10^{-5}$  g/ml keine direkte Wirkung auf die Kontraktionsamplitude.  $5 \times 10^{-8}$  g/ml beeinflussten auch den Reizerfolg und die Noradrenalinwirkung nicht. Mit  $3 - 6 \times 10^{-6}$  g/ml wurden Reizerfolg und Noradrenalinwirkung in gleicher Weise etwas, mit  $10^{-5}$  g/ml deutlich gehemmt. Die Hemmung war bei den niedrigen Reizfrequenzen deutlicher als bei den hohen. (s. Tab. 4). Ein Beispiel zeigt außerdem die Abbildung 10.

#### 5) Ergotamin

Ergotamin wurde in Konzentrationen von  $5 \times 10^{-6}$  und  $10^{-5}$  g/ml geprüft. Die kleinere Konzentration beeinflusste weder die Kontraktionsamplitude noch den Reizerfolg bzw. die Noradrenalinwirkung.  $10^{-5}$  g/ml hemmten die Kontraktionsamplitude um durchschnittlich 47%, die Hemmung bei elektrischer Reizung bzw. durch Noradrenalin wurde in dieser Konzentration abgeschwächt. Tabelle 4 zeigt wieder, daß alle Frequenzen etwa gleich beeinflusst wurden.

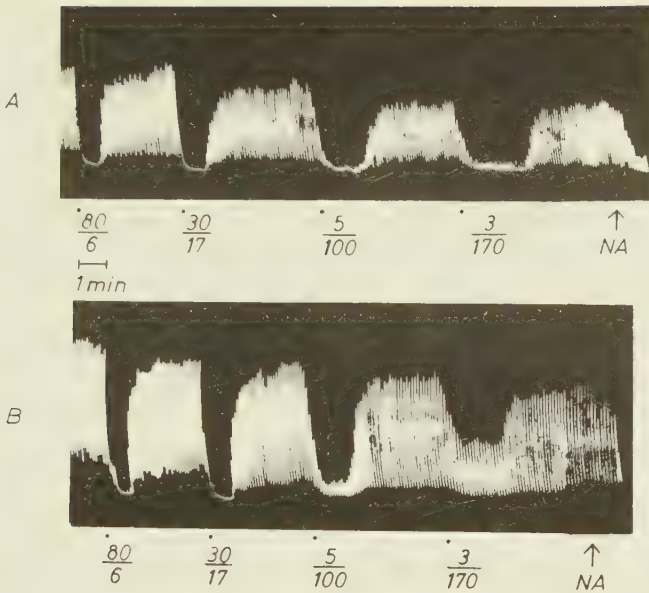


Abb. 1a

Isoliertes Kaninchenileum in Tyrodelösung. Einfluß von Hydergin auf die Wirkung elektrischer Reizung mit 500 Impulsen und von  $10^{-8}$  g/ml Noradrenalin (Einwirkzeit 1 Minute) in Gegenwart von  $10^{-7}$  g/ml Scopolamin.

A: Kontrollen. B: 10 Minuten nach Zugabe von  $10^{-5}$  g/ml Hydergin. Hydergin schwächt bei kleinen Frequenzen den Reizerfolg und die Wirkung von Noradrenalin ab.

iegitin, Piperoxan, Hydergin und Ergotamin verursachten in den untersuchten Konzentrationen in keinem Fall eine Verstärkung des Reizerfolges oder der Noradrenalinwirkung. Bei den hohen Frequenzen (30 und 80 Hz) war eine Verstärkung allerdings auch nicht zu erwarten, da meistens schon in den Kontrollen die Hemmung maximal war. Aber bei den für die Fragestellung der Arbeit wieder besonders wichtigen niedrigen Frequenzen von 3 und 5 Hz war eine Verstärkung wegen der unvollständigen Kontraktionshemmungen in den Kontrollen, wie Tabelle 4 zeigt, durchaus möglich.

#### D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

In der vorliegenden Arbeit verstärkte Scopolamin sowohl die durch postganglionäre sympathische Reizung als auch die durch Noradrenalin verursachte Hemmung der rhythmischen Kontraktionen des Kaninchenileums. Diese Befunde können folgendermaßen erklärt werden. Bei der elektrischen Reizung werden nicht nur adrenerge, sondern auch cholinerge Fasern gereizt. Außer Noradrenalin wird also auch Acetylcholin frei, das eine Kontraktion des Darmes bewirkt und damit die Noradrenalinwirkung antagonistisch beeinflusst. Durch Scopolamin wird der erregende Einfluß des Acetylcholins ausgeschaltet und die Hemmung damit verstärkt.

Die Verstärkung des Reizerfolges trat bei hohen und niedrigen Reizfrequenzen auf. Im Gegensatz dazu fanden BURN, DROMÉY und LARGE (1963), daß Scopolamin in der gleichen Konzentration ( $10^{-7}$  g/ml) die Hemmung des Kaninchenileums nur bei Reizung mit niedrigen Frequenzen verstärkt, den Reizerfolg bei hohen Frequenzen jedoch nicht beeinflusst. Nur bei niedrigen Frequenzen können BURN und Mitarb. also direkt auf die Muskelzelle wirkendes Acetylcholin mit Scopolamin ausschalten. Das spricht nach ihrer Auffassung dafür, daß entsprechend ihrer Hypothese cholinerge und adrenerge Fasern in einer Nervenfasern vereinigt sind, aus

der bei Reizung zunächst Acetylcholin und anschließend Noradrenalin frei wird. Denn wenn die cholinergen und adrenergen Fasern voneinander unabhängig wären, müßte nach BURN mit steigender Reizfrequenz entsprechend der größer werdenden Noradrenalinmenge auch die Menge freigesetzten Acetylcholins ansteigen.

Da in den vorliegenden Versuchen nicht nur bei niedrigen, sondern auch bei hohen Frequenzen muscarinartig wirkendes Acetylcholin nachzuweisen war, würde dieser Befund nach BURN's Interpretation dafür sprechen, daß die im Sympathicus vorkommenden cholinergen Fasern getrennt von den adrenergen vorlägen und die Noradrenalinfreisetzung nicht beeinflussen würden. Zu ähnlichen Auffassungen hinsichtlich des Ursprungs und der Funktion der cholinergen Fasern in den periarteriellen sympathischen Nerven des Kaninchenileums gelangten auch andere Autoren. FINKLEMAN (1930) fand, daß sich das Kaninchenileum bei sympathischer Reizung manchmal am Anfang eines Versuches kontrahierte. Er führte diese "cholinerge Antwort" auf das Vorhandensein einzelner parasympathischer Fasern im Sympathicus zurück. GILLESPIE und MACKENNA (1961) zeigten, daß Sympathicusreizung bei mit Reserpin vorbehandelten Kaninchen zu einer Kontraktion des Ileums und Colons führt, die beim Colon durch Degeneration des sacralen Parasympathicus zu verhindern ist. Darüber hinaus fanden sie, daß die motorische Reizantwort bei der Sym-

pathicusreizung nach Reserpin nur mit Reizen mit einer Frequenz von 2 - 10 Hz zu erzielen ist, die, wie GARRY und GILLESPIE (1955) zeigten, der Reizschwelle parasymphathischer Nervenfasern entspricht. Sie schlossen aus ihren Befunden wie FINKLEMAN, daß das Acetylcholin aus einzelnen parasymphathischen Fasern stammt, die unabhängig von den adrenergen Fasern im Sympathicus verlaufen.

Von den untersuchten Sympatholytica verstärkte Dibenzylin die durch postganglionäre sympathische Reizung mit 500 Impulsen verursachte Hemmung der Kontraktionen des Kaninchenileums mit und ohne Scopolamin und bei hohen und niedrigen Reizfrequenzen. Bei Reizung mit 25 Impulsen wurde die verstärkende Wirkung des Dibenzylin durch Vorgabe von Scopolamin aufgehoben. Die hemmende Wirkung von  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin wurde durch Dibenzylin ebenfalls verstärkt; die Verstärkung wurde wie bei der Reizung mit 25 Impulsen durch Scopolamin verhindert. Die Kontraktionshemmung nach  $5 \times 10^{-7}$  g/ml Noradrenalin war schon in den Kontrollen in Gegenwart von Scopolamin vollständig. In diesem Fall hatte Dibenzylin keinen Einfluß.

Eine Verstärkung der Wirkung sympathischer Reizung oder von Noradrenalin bzw. Adrenalin durch Sympatholytica ist bereits beschrieben worden. BACQ und FRÉDÉRICQ

(1935b) fanden, daß Piperoxan in kleinen Dosen die Kontraktion der Katzensnickhaut bei sympathischer Reizung vergrößert. Nach JANG (1941) bewirkt die gleiche Substanz am durchströmten Kaninchenohr eine Zunahme der Vasokonstriktion nach Adrenalin und elektrischer Reizung. Versuche mit Ergotoxin führten zu gleichen Ergebnissen. JANG erklärte sie mit einer sympathomimetischen Wirkung der Sympatholytica, die sie in kleiner Konzentration möglicherweise haben. VARAGIC (1956) zeigte später eine Verstärkung des sympathischen Reizerfolges am isolierten Kaninchenuterus mit Tolazolin und HUKOVIC (1959) sowie FURCHGOTT (1960) mit Dibenzylin am isolierten Kaninchenvorhof. BOYD und Mitarbeiter (1960) sowie OHLIN und STRÖM-BLAD (1963) beobachteten eine Verstärkung der Sympathicusreizung durch Sympatholytica auch am isolierten vas deferens des Meerschweinchens. Nach HOLZBAUER und VOGT (1955) verstärkt Dibenzylin auch die hemmende Wirkung von Adrenalin am Rattenuterus. Schließlich erhöht es auch die erregende Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin am isolierten Kaninchenvorhof (FURCHGOTT 1960; STAFFORD 1963) sowie am Vorhof des Meerschweinchens (BENFEY und GREEFF 1961) und des Hundes (HALL 1963).

Mit Ausnahme von JANG führen alle Autoren ihre Befunde auf eine Erhöhung der wirksamen Menge an Überträger-

substanz zurück. Diese Erklärung wird gestützt durch Versuche von BROWN und GILLESPIE (1957) sowie BROWN und Mitarb. (1961), die fanden, daß die Noradrenalin-konzentration im aus der Milz abfließenden venösen Blut bei Reizung der sympathischen Milznerven in Gegenwart von Dibenzylin bzw. Hydergin ansteigt.

Die Erhöhung der Noradrenalin-konzentration wird von den einzelnen Autoren hinsichtlich ihrer Ursache aber in verschiedener Weise erklärt. BOYD und Mitarb. (1960) führen sie, wie bereits in der Einführung erwähnt, auf eine Anticholinesterasewirkung der Sympatholytica zurück, wobei sie mit BURN und RAND (1959) ein cholinerges Glied im postganglionären Neuron des Sympathicus annehmen. Mit dem Ziel, weitere Hinweise für die Auffassung von BOYD und Mitarbeitern (1960) und damit für ihre eigene Hypothese der Noradrenalin-freisetzung zu finden, haben BURN und GIBBONS (1964) den Einfluß von Dibenzylin und Tolazolin am isolierten Kaninchenileum geprüft. In ihren Versuchen verstärkten beide Substanzen in Gegenwart von Scopolamin bei Reizung mit einer festen Zahl von Impulsen den Reizerfolg nur bei kleinen Frequenzen, während die Wirkung hoher Frequenzen sogar oft abgeschwächt wurde. Da nach BURN's Theorie Cholinesterasehemmstoffe bei niedrigen Reizfrequenzen besser wirken als bei hohen, und die Sympatholytica in ihren

Untersuchungen nur bei kleinen Frequenzen den Reiz-  
erfolg verstärkten, nehmen BURN und GIBBONS an, daß  
diese Verstärkung auf der von BOYD und Mitarbeitern  
(1960) vermuteten Anticholinesterasewirkung der Sym-  
patholytica beruht.

Auf der anderen Seite sind BROWN und seine Mitarbeiter  
der Ansicht, daß Dibenzylin und Hydergin die Wieder-  
aufnahme des freigesetzten Noradrenalins hemmen und  
dadurch die Noradrenalin-konzentration im venösen Blut  
erhöhen. Auch sie zogen die Möglichkeit einer Anti-  
cholinesterasewirkung dieser Substanzen in Erwägung.  
Nach daraufhin unternommenen Versuchen von BLAKELEY  
und Mitarb. (1963) mit starken Cholinesterasehemm-  
stoffen ist diese Wirkung jedoch unwahrscheinlich.  
Weder Physostigmin noch Neostigmin erhöhten die Nor-  
adrenalin-konzentration im venösen Milzblut, während  
es zu der schon vorher beobachteten Noradrenalinver-  
mehrung kam, wenn nach den Cholinesterasehemmstoffen  
wieder Sympatholytica gegeben wurden.

Auch die vorliegenden Ergebnisse lassen sich zum Teil  
mit einer Erhöhung der Menge wirksamen Noradrenalins  
durch Dibenzylin erklären. Hinweise für eine Vermehrung  
der Noradrenalinmenge durch eine Anticholinesterase-  
wirkung des Dibenzylin konnten jedoch nicht erbracht  
werden. Die Wirkung der elektrischen Reizung und von

Noradrenalin wurden gleichsinnig beeinflusst. Dieser Befund spricht nicht für eine Verbesserung der Noradrenalinfreisetzung, sondern für eine Beeinflussung der Eliminierung einmal freigesetzten Noradrenalins. Da auch Physostigmin weder den Reizerfolg noch die Noradrenalinwirkung verstärkt hat, ist zumindest am Kaninchenileum eine Erhöhung der Noradrenalinkonzentration auf Grund einer Anticholinesterasewirkung des Dibenzylins nicht wahrscheinlich. Gegen eine solche Erklärung spricht schließlich auch die gleichsinnige Verstärkung des Reizerfolges bei hohen und niedrigen Frequenzen.

Auf der anderen Seite kann eine Vermehrung der wirksamen Menge an Noradrenalin auf Grund einer Verzögerung der Noradrenalineliminierung entweder durch eine Hemmung der enzymatischen Inaktivierung von Noradrenalin durch Dibenzylin oder durch Blockierung seiner Wiederaufnahme in das Gewebe erfolgen. Die erstgenannte Möglichkeit scheint nicht in Frage zu kommen. Denn nach AXELROD (1960) beeinflusst Dibenzylin den enzymatischen Abbau von Noradrenalin nicht. Da aber andererseits HERTTING, AXELROD und WHITBY (1961) durch Untersuchungen mit  $^3\text{H}$ -markiertem Noradrenalin eine Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin in das Gewebe durch Dibenzylin zeigen konnten, ist die zweite Möglichkeit sehr wahrscheinlich. Demnach würde also die Verstärkung

der sympathischen Reizung und der Noradrenalinwirkung in den vorliegenden Versuchen zum Teil auf der Eigenschaft des Dibenzyllins beruhen, die Konzentration von wirksamem Noradrenalin durch Hemmung der Gewebsaufnahme zu steigern. Für diese Erklärung würde außerdem der Befund sprechen, daß Dibenzylin nicht nur die Kontraktionshemmung während des Reizes vergrößert, sondern auch die Erholungszeit nach Reizende so stark verzögert hat.

Die Verstärkung des Reizerfolges und der Noradrenalinwirkung läßt sich jedoch außerdem durch eine anticholinerge Wirkung des Dibenzyllins erklären. Nach BENFEY und GRILLO (1963) hemmt Dibenzylin die Acetylcholinwirkung am isolierten Vorhof und Ileum des Meerschweinchens. Dieser Antagonismus war in Gegenwart von Atropin nicht zu beobachten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch BROWNLEE und JOHNSON (1963) sowie DAY und VANE (1963) bei Versuchen mit dem Meerschweinchenileum. Demnach würde in den vorliegenden Beobachtungen am Kaninchenileum durch Dibenzylin der erregende Einfluß des neben Noradrenalin freiwerdenden Acetylcholins ausgeschaltet und die Kontraktionshemmung damit verstärkt werden.

Da die Verstärkung des Reizerfolges bei Reizung mit nur 25 Impulsen und die Zunahme der Noradrenalinwirkung bei einer Noradrenalinkonzentration von  $5 \times 10^{-9}$  g/ml durch

Scopolaminzusatz zu verhindern war, muß sie unter diesen Bedingungen ausschließlich auf der Eigenschaft des Dibenzylins beruhen, die Acetylcholinwirkung zu blockieren. Bei hoher Impulszahl hemmt Dibenzylin außerdem die Aufnahme freigesetzten Noradrenalins in das Gewebe. Dabei wird die Konzentration wirksamen Noradrenalins erhöht und der Reizerfolg verstärkt.

Durch Ergotamin, Hydergin, Regitin und Piperoxan wurde der Reizerfolg und die Wirkung von zugesetztem Noradrenalin in Gegenwart von Scopolamin abgeschwächt. In keinem Fall wurde eine Verstärkung beobachtet. Somit ergab sich auch bei den Versuchen mit diesen Substanzen kein Hinweis auf eine Anticholinesterasewirkung der Sympatholytica und im Zusammenhang damit auf einen cholinergen Auslösemechanismus bei der Noradrenalinfreisetzung.

## E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Am isolierten Kaninchenileumpräparat nach FINKLEMAN wurde der Einfluß von Scopolamin, Physostigmin und verschiedenen Sympatholytica auf die Wirkung postganglionärer sympathischer Reizung und einer Testdosis Noradrenalin untersucht.

2. Scopolamin verstärkte sowohl die Kontraktionshemmung bei sympathischer Reizung mit einer festen Zahl von 25 und 500 Impulsen bei allen Frequenzen (3, 5, 30 und 80 Hz) als auch die Wirkung von  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin.

3. Physostigmin hatte in Gegenwart von Scopolamin keinen Einfluß auf die Wirkung sympathischer Reizung.

4. Von den untersuchten Sympatholytica verstärkte nur Dibenzylin die Wirkung sympathischer Reizung. Bei Reizung mit 500 Impulsen war die Verstärkung bei allen Frequenzen mit und ohne Scopolamin zu beobachten. Die Verstärkung des Reizerfolges bei Reizung mit 25 Impulsen und der Wirkung von  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin trat nur in Abwesenheit von Scopolamin auf.

Regitin, Piperoxan, Ergotamin und Hydergin schwächten in Gegenwart von Scopolamin die Wirkung der elektrischen Reizung und von Noradrenalin ab.

5. Die Verstärkung der sympathischen Reizung und der Noradrenalinwirkung wird damit erklärt, daß durch Scopolamin die erregende Wirkung des Acetylcholins ausgeschaltet wird, das bei Sympathicusreizung neben Noradrenalin frei wird.

Die Verstärkung durch Dibenzylin kann bei Reizung mit 500 Impulsen darauf beruhen, daß Dibenzylin 1. die Wiederaufnahme freigesetzten Noradrenalins hemmt und 2. wie Scopolamin den erregenden Einfluß von Acetylcholin ausschaltet. Bei Reizung mit kleiner Impulszahl und bei Hemmung mit  $5 \times 10^{-9}$  g/ml Noradrenalin wirkt sich nur die acetylcholinhemmende Wirkung des Dibenzylins aus.

Eine Verstärkung des Erfolges sympathischer Reizung und der Noradrenalinwirkung auf Grund einer Anticholinesterasewirkung des Dibenzylins ist nicht wahrscheinlich, da

a) Noradrenalin- und Reizwirkung gleichsinnig beeinflußt werden,

b) der Reizerfolg nicht nur bei niedrigen, sondern auch bei hohen Reizfrequenzen verstärkt wird und

c) Physostigmin unter gleichen Bedingungen keinen Einfluß auf die Wirkung sympathischer Reizung hat.

6. Ein Hinweis auf eine Anticholinesterasewirkung der Sympatholytica und damit auf ein cholinerges Glied im postganglionären Neuron des Sympathicus im Sinne von BURN und RAND (1959) konnte somit nicht erbracht werden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHLQUIST, R.P.:

A study of adrenotropic receptors.  
Amer.J.Physiol. 153, 586, 1948

2. AXELROD, J.:

In Adrenergic Mechanisms, ed. VANE, J.R.,  
WOLSTENHOLME, G.E.W. und M. O'CONNOR,  
Seite 37, London: Churchill 1960

3. BACQ, Z.M. und H. FRÉDÉRICQ:

Essai d'identification du médiateur chimique  
libéré dans la membrane nictitante du chat par  
l'excitation sympathique.  
Arch.int.Physiol. 40, 297, 1935a

4. BACQ, Z.M. und H. FRÉDÉRICQ:

Recherches sur la physiologie et la pharmacologie  
du système nerveux autonome.  
XIV. Modifications apportées par deux dérivés de  
l'aminométhylbenzodioxane (883 F et 933 F) aux  
effets de l'adrénaline et de l'excitation sympa-  
tique sur la membrane nictitante.  
Arch.int.Physiol. 40, 454, 1935b

5. BENFEY, B.G. und K. GREEFF:

Interactions of sympathomimetic drugs and their  
antagonists on the isolated atrium.  
Brit.J.Pharmacol. 17, 232, 1961

6. BENFEY, B.G. und S.A. GRILLO:

Antagonism of acetylcholine by adrenaline anta-  
gonists.  
Brit.J.Pharmacol. 20, 528, 1963

7. BLACELEY, A.G.H., G.L. BROWN und C.B. FERRY:  
Pharmacological experiments on the release of the  
sympathetic transmitter.  
J.Physiol. (Lond.) 167, 505, 1963
8. BOYD, H., V. CHANG und M.J. RAND:  
The anticholinesterase activity of some anti-  
adrenaline agents.  
Brit.J.Pharmacol. 15, 525, 1960
9. BROWN, G.L. und J.S. GILLESPIE:  
The output of sympathetic transmitter from the  
spleen of the cat.  
J.Physiol. (Lond.) 138, 81, 1957
10. BROWN, G.L., B.N. DAVIES und C.B. FERRY:  
The effect of neuronal rest on the output of  
sympathetic transmitter from the spleen.  
J.Physiol. (Lond.) 159, 365, 1961
11. BROWNLEE, G. und E.S. JOHNSON:  
The site of the 5-hydroxytryptamine receptor on  
the intramural nervous plexus of the guinea-pig  
isolated ileum.  
Brit.J.Pharmacol. 21, 306, 1963
12. BÜLBRING, E. und J.H. BURN:  
The sympathetic dilator fibres in the muscles of  
the cat and dog.  
J.Physiol. (Lond.) 83, 483, 1935
13. BURN, J.H.:  
The release of norepinephrine from the sympathetic  
postganglionic fiber.  
Bull. Johns Hopkins Hosp. 112, 167, 1963

14. BURN, J.H., J.J. DROMEY und B.J. LARGE:  
The release of acetylcholine by sympathetic nerve stimulation at different frequencies.  
Brit.J.Pharmacol. 21, 97, 1963
15. BURN, J.H. und W.R. GIBBONS:  
The effect of phenoxybenzamine and of tolazoline on the response to sympathetic stimulation.  
Brit.J.Pharmacol. 22, 527, 1964
16. BURN, J.H. und M.J. RAND:  
Sympathetic postganglionic mechanism.  
Nature (Lond.) 184, 163, 1959
17. BURN, J.H. und M.J. RAND:  
Sympathetic postganglionic cholinergic fibres.  
Brit.J.Pharmacol. 15, 56, 1960
18. BURN, J.H., M.J. RAND und R. WIEN:  
The adrenergic mechanism in the nictitating membrane.  
Brit.J.Pharmacol. 20, 83, 1963
19. BURN, J.H. und D.F. WEETMAN:  
The effect of eserine on the response of the vas deferens to hypogastric nerve stimulation.  
J.Pharmacol. 20, 74, 1963
20. DALE, H.H. und W. FELDBERG:  
The chemical transmission of secretory impulses to the sweat glands of the cat.  
J.Physiol. (Lond.) 82, 121, 1934

21. DAY, M. und J.R. VANE:  
An analysis of the direct and indirect actions of  
drugs on the isolated guinea-pig ileum.  
Brit.J.Pharmacol. 20, 150, 1963
22. EULER, U.S.v. und J.H. GADDUM:  
Pseudomotor contractures after degeneration of  
facial nerve.  
J.Physiol. (Lond.) 73, 54, 1931
23. FINKLEMAN, B.:  
On the nature of inhibition in the intestine.  
J.Physiol. (Lond.) 70, 145, 1930
24. FOLKOW, B., J. FROST und B. UVNÄS:  
Cholinergic vasodilator nerves in the sympathetic  
outflow to the muscles of the hind limbs.  
Acta physiol. scand. 15, 401, 1948a
25. FOLKOW, B., J. FROST, K. HAEGER und B. UVNÄS:  
Cholinergic fibres in the sympathetic outflow to  
the heart in the dog and cat.  
Acta physiol. scand. 15, 421, 1948b
26. FURCHGOTT, R.F.:  
In Adrenergic Mechanisms, ed. VANE, J.R.,  
G.E.W. WOLSTENHORME und M. O'CONNOR, Seite 128,  
London: Churchill 1960
27. GARRY, R.C. und J.S. GILLESPIE:  
The responses of the musculature of the colon of  
the rabbit to stimulation, in vitro, of the para-  
sympathetic and of the sympathetic outflows.  
J.Physiol. (Lond.) 128, 557, 1955

28. GILLESPIE, J.S. und B.R. MACKENNA:

The effect of reserpine on the response of the rabbit ileum and colon to the stimulation of their extrinsic nerves in vitro.

J.Physiol. (Lond.) 147, 31 P, 1959

29. GILLESPIE, J.S. und B.R. MACKENNA:

The inhibitory of the sympathetic nerves on the smooth muscle of the rabbit gut, its reversal by reserpine and restoration by catecholamines and by dopa.

J.Physiol. (Lond.) 156, 17, 1961

30. HALL, W.J.:

The action of tyramine on the dog isolated atrium.

Brit.J.Pharmacol. 20, 245, 1963

31. HERTTING, G., J. AXELROD und L.G. WHITBY:

Effects of drugs on the uptake and metabolism of  $H^3$ -norepinephrine.

J.Pharmacol.exp.Ther. 134, 146, 1961

32. HOLZBAUER, M. und M. VOGT:

Modification by drugs of the response of the rat's uterus to adrenaline.

Brit.J.Pharmacol. 10, 186, 1955

33. HUKOVIC, S.:

Isolated rabbit atria with sympathetic nerve supply.

Brit.J.Pharmacol. 14, 372, 1959

34. HUKOVIC, S.:

Responses of the isolated sympathetic nerve-  
ductus deferens preparation of the guinea-pig.  
Brit.J.Pharmacol. 16, 188, 1961

35. JANG, C.S.:

The potentiation and paralysis of adrenergic  
effects by ergotoxine and other substances.  
J.Pharmacol.exp.Ther. 71, 87, 1941

36. OHLIN, P. und B.C.R. STRÖMBLAD:

Observations on the isolated vas deferens.  
Brit.J.Pharmacol. 20, 299, 1963

37. SHERIF, M.A.F.:

The chemical transmitter of the sympathetic  
nerve to the uterus.  
J.Physiol. (Lond.) 85, 298, 1935

38. STAFFORD, A.:

Potentiation of some catechol amines by phenoxy-  
benzamine, guanethidin and cocaine.  
Brit.J.Pharmacol. 21, 361, 1963

39. VARAGIC, V.:

An isolated rabbit hypogastric nerve-uterus  
preparation, with observations on the hypogastric  
transmitter.  
J.Physiol. (Lond.) 132, 92, 1956



## Lebenslauf

Am 24.8.1937 wurde ich als erstes Kind des Apothekers und Nahrungsmittelchemikers Dr. Hans Friedrich Scholz und seiner Ehefrau Ruth, geb. von Langendorff in Stettin geboren.

In Eutin in Holstein bestand ich am 28.2.1956 an der Johann Heinrich Voß-Schule die Reifeprüfung. Im Anschluß daran absolvierte ich ein zweijähriges pharmazeutisches Praktikum in einer Apotheke in Heidelberg. Vom Sommersemester 1958 bis zum Wintersemester 1960/61 studierte ich in Marburg Pharmazie. Dort bestand ich am 14.4.1961 das pharmazeutische Staatsexamen und erhielt am 16.11.1962 die Bestallung als Apotheker.

Neben dem pharmazeutischen begann ich vom Wintersemester 1960/61 an mit dem Studium der Medizin. Ich bestand am 29.4.1961 in Marburg das Vorphysikum und an der Freien Universität Berlin am 30.4.1963 das Physikum. Seit dem Sommersemester 1963 studiere ich in Mainz mit der Absicht, nach dem Wintersemester 1965/66 das medizinische Staatsexamen abzulegen.







